

平成 22 年 4 月 5 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19791132

研究課題名 (和文) 微小環境を含んだ乳癌および子宮体癌におけるエストロゲンシグナル活性化機構の解析

研究課題名 (英文) Estrogen signaling ability in human endometrial cancer and breast cancer through the cancer-stromal interaction.

研究代表者

松本 光代 (MATSUMOTO MITSUYO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80400448

研究成果の概要 (和文)：子宮体癌および乳癌の発生・進展にはエストロゲンが関与することが知られている。しかし、患者から得られた生検におけるエストロゲン応答性を示した報告はこれまでにない。そこで、本研究では子宮体癌および乳癌患者個々の生検癌細胞におけるエストロゲンシグナル感受性を解析する系を確立した。子宮体癌、乳癌での本系を用いた解析結果は、エストロゲン依存性癌の治療薬剤選択のために有意義な情報を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：The estrogen pathway plays an important role in the etiology of human endometrial cancer and breast cancer. However, there is not report that evaluated estrogen responsiveness of specimens from individual patients. We established new reporter analysis system for detection of estrogen signal activity in primary tumor cells. Our results underscore the importance of tailoring therapy to individual patients with estrogen-dependent tumor, and our assay provide a way to accomplish this.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2007 年度	1,100,000	0	1,100,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総 計	3,200,000	630,000	3,830,000

研究分野：婦人科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：子宮体癌、乳癌、エストロゲン、ERE 活性

1. 研究開始当初の背景

子宮体癌および乳癌はその発生・進展にエストロゲン (E2) が関与する E2 依存性腫瘍である。しかし既知の通り、これらの腫瘍は卵巣からの E2 産生が脆弱化する閉経後に発生する割合が高い。これは E2 が腫瘍組織局所で合成されるためだと考えられている。実際に両腫瘍とも癌部組織では非癌部組織と比較して E2 濃度が数倍～数十倍高いことが

報告されている。さらに以前我々は、乳がん組織におけるこの局所合成機構について、腫瘍組織中の間質細胞の持つアロマターゼ (E2 代謝酵素) に大きく依存することを報告している。従って、両癌細胞における E2 シグナルの活性化には間質細胞を含む微小環境との相互作用が重要である。しかしながら、子宮体癌は乳癌と同様に E2 依存性腫瘍と位置づけられながら、樹立化細胞の *in vitro* の

系において、ERは存在するにも拘らずエストロゲン応答因子（ERE）の活性がほとんど無いことが示されている。また、乳癌に高い奏効性を示す抗 E2 剤であるタモキシフェン（TAM）は子宮体癌の誘発剤となることが臨床観察において確認されている。これは乳癌と子宮体癌の ER の作用機序が異なるためかもしれない。実際に我々はマイクロアレイ解析において乳癌におけるエストロゲン応答遺伝子（ERG）の発現が子宮体癌のものとは一致しないことを見出している。また、癌細胞の ERE は E2 以外にも EGF や IGF-1 といった増殖因子を介したリン酸化によって活性化される。さらに局所における E2 濃度はアロマトーゼだけではなく様々な E2 代謝酵素が関係している。そのため、間質細胞と癌細胞との相互作用を理解するにはこれら E2 シグナル活性を包括的にとらえる必要がある。また、樹立化細胞は手術検体（生検）由来初代培養癌細胞の性質との間に隔たりがあることは指摘されているが、個々の生検癌細胞のエストロゲンシグナル感受性を解析する既存の一般系は存在しない。

本研究は乳癌と子宮体癌の微小環境が制御する E2 シグナルおよびそれぞれの癌細胞の ERE 活性を総合的に解析するシステムを確立し、両癌における癌発生・進展メカニズムの同異点の探索を最終目的とした。

2. 研究の目的

最終目的達成の為、本研究期間中に大きく2つの目的を掲げた。（1）子宮体癌手術検体を用いた E2 代謝機構の解明と癌細胞の E2 シグナル活性の可視化および臨床病理学的因子との関係性を探る（2）乳癌手術検体における ERE 活性の可視化とその臨床病理学的因子との関係性を探る

3. 研究の方法

細胞：山口等（Cancer Res. 2005）によって確立された ERE-tk-green fluorescent protein (GFP)-MCF7（E10 細胞）は E2 シグナル活性化能を定量化するための指示細胞である。この指示細胞は ERE-GFP を安定導入した乳癌細胞（MCF7；ATCC）であり、ERE 活性化刺激を受けると蛍光タンパク質である GFP を発現する。

ヒト子宮体癌樹立化細胞 Ishilawa 細胞は国立霞ヶ浦病院の西田正人先生より分与していただき、Sawano 細胞、HHUA 細胞、A431 細胞、JHUEM2 細胞 JHUAS1 細胞は理研から、Hec-1A と RL95-2 は ATCC から購入した。MCF7 細胞、E10 細胞および子宮体癌細胞株は 10% ウシ胎児血清（FCS:Tissue Culture Biologicals）を含む RPMI1640 で培養した。間質細胞との共培養およびアロマトーゼ阻害剤(AI)での処理時、細胞はデキストラン・

チャコール処理によって E2 を除去した 10% FCS（DCC-FCS）を含むフェノールレッド非添加 PRF-RPMI1640 培地を用いて培養した。細胞培養は全ての細胞において、37℃、5%CO₂ 下で行った。

薬剤：アナストロゾール（AI）と ICI182 780（フルベストラント、抗 E2 剤）はアストラゼネカ、レトロゾール（AI）はノルバティス、エクゼメスタン（AI）はファルマシアから分与された。テストステロンと E2 はシグマから購入した。

腫瘍検体：ヒト子宮癌組織の手術検体は 2004 年から 2006 年の間に東北大学病院婦人科において手術した患者の腫瘍組織から得た。ヒト乳癌組織の手術検体はさいたま県立がんセンター病院において手術した乳癌組織を用いた。この研究に用いた検体は患者へのインフォームドコンセント後、同意が得られたもののみを使用し、当該機関の倫理委員会が定めた手続きに従ったものである。

腫瘍組織由来間質細胞の初代培養：間質細胞の単離法は AcKerman 等（1981）の方法に従った。簡単に説明すると、組織検体を PBS で濯いだ後、～1 mm³ 角となるように細切し、コラゲナーゼ溶液（2.5mg/ml コラゲナーゼ、40mg/ml BSA、2mg/ml グルコース、1× antibiotic-antimycotic, 50 μg ゲンタマイシンを含む HBSS）で 37℃、20–30 分間処理をした。間質細胞を含む細胞を数回 PBS で洗浄した後、37℃、5%CO₂ 下で 10%FCS を含む PRF-RPMI1640 で培養した。

E10 細胞と初代培養間質細胞の共培養：5×10⁴ 個の間質細胞を 24 穴プレートに播種し、10% DCC-FCS を含む PRF-RPMI1640 で 96 時間培養した。間質細胞の上に 5×10⁴ 個の E10 細胞を播種し、2 時間後にアロマトーゼの基質となるテストステロンを 1×10⁻⁷ mol/l 添加した。4 日後、共培養した細胞を 0.05%トリプシン処理によって剥がし、蛍光顕微鏡

（IX70, オリンパス）下で観察することで、GFP 陽性細胞を計測した。この時、E10 細胞と間質細胞は顕微鏡下、目視にて容易に見分けられた。また、間質細胞は 10 継代以内のものをを用いた。

定量的逆転写-ポリメラーゼ鎖反応

（qRT-PCR）：間質細胞の総 RNA は ISOGEN（株 日本遺伝子）を用いて抽出した。逆転写反応は SuperScript III RT（インビトロジェン）を用いて行い、定量的 PCR はライトサイクラー-DX400（ロシュ）で、ライトサイクラーファーストスタート DNA マスター-SYBR グリーン I を用いて行った。定量 PCR に用いたプライマーは下記通りである。アロマトーゼ：5' CTTC TCGCTCGTGCAT GCT3' と 5' GGAGAGCTTGCCATG CATCAA3'。17β-HSD type 2: 5' CAAAGGGAGG CTGGTGAA3' と 5' TCACTGGTGCCTGCGATA3'。リボソーマルタンパク質 L13a: 5' CCTGGAGGA

GAAGAGGAAAGAGA3' と 5' TTGAGGACCTCTGTGTA TTTGTCAA3'。

ルシフェラーゼ解析：腫瘍細胞の ERE 活性はデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイシステム（プロメガ）を用いて測定した。10% DCC-FCS を含む培地で 4 日間、細胞を培養後、6 穴プレート の 1 穴あたり 5×10^5 細胞播種し、同様の培地で 24 時間培養した。その後、ERE レポータープラスミド（ERE-tk-Luci）とトランスフェクションの効率を合わせるためのコントロールとして pRL-TK（プロメガ）を TransIT LT-1（Mirus）を用いて細胞に共導入した。導入細胞は 1×10^8 mol/l E2 添加培地で 24 時間培養した後、ルシフェラーゼ活性を計測した。ルシフェラーゼ活性はデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイシステムの取扱説明書に従って計測した。

RT-PCR：子宮体癌細胞 Ishikawa 細胞、Sawano 細胞、HHUA 細胞、A431 細胞、Hec1A 細胞、RL95-2 細胞、JHUEM2 細胞および JHUAS1 細胞、乳癌細胞 MCF7 細胞の総 RNA は ISOGEN を用いて調製した。逆転写反応は SuperScript III RT を用いて行い、PCR は ExTaq（タカラ）を用いて行った。PCR のためのプライマーは下記を用いた。ERa: 5' CATGATCAACTGGCGAAGA3' と 5' ACCGAGATGATGTAGCCAGC3'。β アクチン: 5' CCAACCGCGAGAAGATGAC3' と 5' GGAAGGAAGGCTGGAAGAGT3'。

Ad-ERE-tk-GFP と Ad-cytomegalovirus (CMV)-DsRed の構築：ERE と TK プロモーター遺伝子のカセット（ERE-tk）は pRC-ERE-tk-Luci から切り出し、プラスミドベクター pEGFP-1（クロンテック）の GFP 遺伝子の上流に位置するマルチクローニングサイト（MCS）へ挿入した（pEGFP-1-ERE-tk）。pEGFP-1-ERE-tk から ERE-tk-GFP のカセットを切り出し、pENTR1A ベクター（インビトロジェン）の MCS に挿入した。pENTR 上の ERE-tk-GFP を相同組換えによってアデノウイルスベクター

（pAd/PL-DEST：インビトロジェン）に挿入し、pAd-ERE-tk-GFP を得た。pAd-ERE-tk-GFP をヒト腎細胞 293A 細胞に TransIT を用いて導入した。数日後、ウイルス Ad-ERE-tk-GFP 液として 293A 細胞の上清を回収した。なお、実験には 10% DCC-FCS を含んだ PRF-RPMI1640 で培養することで得られた Ad-ERE-tk-GFP 液を用いた。

Ad-CMV-DsRed はアデノウイルスの腫瘍細胞への感染効率を可視化するために構築した。pCMV-DsRed-Express（BD バイオサイエンス）から CMV-DsRed を切り出し、pENTR1A の MCS に挿入、pAd/PL-DEST と相同組換えを行うことで pAd-CMV-DsRed を得た。pAd-ERE-tk-GFP と同様の方法に従って、ウイルス Ad-CMV-DsRed 液を得た。

初代培養癌細胞における ERE 活性の定量法：初代培養癌細胞の ERE 活性を調べるために

Ad-ERE-tk-GFP を得た。腫瘍組織検体を ~ 1 mm³ に細切し、コラゲナーゼ溶液で 20-30 分間処理した。癌細胞を含む細胞を数回 PBS で洗浄後、10% DCC-FCS を含む PRF-RPMI1640 培地を用いて培養した。次の日、 2×10^9 PFU の Ad-ERE-tk-GFP を感染させ、3 日間 37°C、5% CO₂ 下で培養した後、蛍光顕微鏡下で GFP 陽性率を計測した。同様に各初代培養癌細胞におけるアデノウイルスの感染性を観るために 2×10^9 PFU Ad-CMV-DsRed を感染させ、3 日間 37°C、5% CO₂ 下で培養し、蛍光顕微鏡下で DsRed 陽性率を計測した。

免疫組織化学的染色：ER はモノクローナル ERa 抗体、ER1D5（DakoCytomation）を、PgR はモノクローナル PgR 抗体、PgR636 を用いて検出し、免疫染色強度はオールレッドスコアに基づいて数値化した。また、Her2 は Hercept test を用いて評価した。

マイクロアレイに用いた aRNA の合成：-80°C にて保存された乳癌手術摘出検体からの RNA 抽出は ISOGEN（Nippon gene, Tokyo, Japan）を用いて行った。2 μg の total RNA から、MessageAmpTM aRNA kit（アンビオン）を用いて、取扱説明書にしたがい FITC-UTP の存在下で aRNA を合成した。蛍光標識された aRNA は Fragmentation Reagent（アンビオン）を用いて、70°C で 15 分間処理することで断片化された。断片化 aRNA の溶液は Microcon YM-30（ミリポア）を用いて RNase・DNase free 水に置換され、その後ディネーチャー処理（95°C、15 分間）を行った。aRNA 濃度はナノドロップを用いて測定した。

3 次元マイクロアレイとその解析：アレイの基盤である PamChip（オリンパス）は、井上ら（J Mol Endocrinol 2002, 29:175-192）が同定した乳癌におけるエストロゲン応答遺伝子群を固着してあるものを使用した。ディネーチャー処理後の 50 ng の aRNA 溶液（37.5 μl）に 7.5 μl の 20×SSPE（0.2M sodium phosphate, 3.0M NaCl, 0.02M EDTA, pH 7.4）と 5 μl の 10% SDS を添加したものを PamChip に全量（50 μl）アプライし、hybridization を行った。Hybridization は 3 次元マイクロアレイシステム機器の FD10（オリンパス）を用いて 40°C で 150 サイクル溶液を駆動しながら行った。また、アレイ画像解析も FD10 によって行った。クラスター解析は Michael Eisen ら（PNAS 1998, 95:14863-14868）によって開発されたソフトウェアの cluster プログラムおよび tree view プログラムを用いて行った。

統計解析：統計解析は StatView5.0 ソフトウェアプログラムを用いて行った。異なる 2 群間の検定では Mann-Whitney U test を用いて、3 群以上では Kruskal-Wallis test を用いた。P<0.05 を有意差有りとした。

4. 研究成果

(1) 子宮体癌手術検体を用いたエストロゲン代謝機構の解明と癌細胞のエストロゲンシグナル活性の可視化および臨床病理学的因子との関係

①子宮体癌における間質細胞のERE活性化能の可視化

子宮体癌組織から得られた間質細胞に癌細胞のEREを活性化する能力があるか否か調べるために、ERE活性化を定量するためのレポーター細胞であるE10細胞と患者から得た子宮体癌間質細胞を共培養した。その結果、各間質細胞によって能力は異なるものの、ほぼ全ての間質細胞がERE活性化刺激を癌細胞に与えていることが判明した。

子宮体癌組織においてE₂濃度は正常子宮内膜組織より高いことが知られている。E10細胞との共培養の実験結果より、子宮体癌組織中のE₂が間質細胞より産生されている可能性が示唆された。そこで、エストロゲン代謝酵素群の中から合成に最も重要だと考えられているアロマターゼと、E₂の排出に寄与する17 β -HSD type 2のmRNAの発現量をreal-time PCRによって調べ、E10細胞のGFP陽性率と比較した。その結果、アロマターゼのmRNA発現量とGFPの陽性率の間には相関する傾向、17 β -HSD type 2のmRNA発現量との間には逆相関する傾向があることが認められた。これによって、子宮体癌組織中間質細胞が少なくともE₂の産生によって癌細胞にERE活性化刺激を与えていることが判明した。

さらに、共培養時にアナストロゾール、エクゼメスタン、レトロゾールといったAIを添加すると、図に示すようにどの阻害剤も有意にGFP陽性率を低下させた。しかし、個々の検体に注視すると、個々の検体にとって最も良く奏功するAIは異なっていることが判明した(図1)。各AIの代謝はそれぞれの検体によって異なることが予想されていたが、本結果はこのシステムがテーラーメイド療法に繋がる可能性を示唆した。

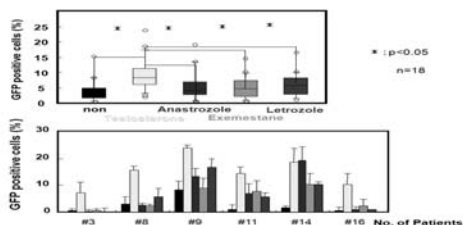


図1 アロマターゼ阻害剤の子宮体癌間質細胞共培養E10細胞GFP陽性率への影響

②癌細胞におけるERE活性の新規定量システムの確立

間質細胞とE10細胞との共培養から、子宮体癌間質細胞がE₂刺激を癌細胞に与えることが判明したが、癌細胞側にはその刺激を受け取る能力があるのだろうか。子宮体癌細胞株はERを保持しているにも関わらず、ルシ

フェラーゼレポーターアッセイにおいてERE活性が低いことから、子宮体癌細胞のE₂感受性については否定的な意見もある。そこで、手術検体初代培養癌細胞のERE活性を測定するためにERE-tk-GFPのカセットを挿入したアデノウイルスを作製した(Ad-ERE-tk-GFP)。本ウイルスが感染した細胞はE₂の刺激によってEREが活性化されるとGFPを発現する。このGFP発現率を数値化することで感染細胞のERE活性を定量化することを試みた。図2に示すように本ウイルスを感染させたMCF7細胞は添加したE₂濃度依存的にGFPを発現させた。また、Ad-CMV-DsRedを感染させることで、MCF7細胞におけるアデノウイルスの感染率は95%以上であることを確認した。

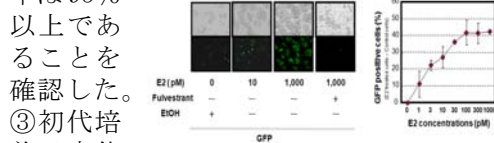


図2 Ad-ERE-tk-GFP感染MCF7細胞はエストロゲン濃度依存的にGFP陽性率を増加する

③初代培養子宮体癌細胞のERE活性の検出

手術検体由来初代培養子宮癌細胞にAd-ERE-tk-GFPを感染させERE活性を測定した。その結果、子宮体癌の初代培養細胞は乳癌のそれと変わらないERE活性を示すことが明らかとなった(図3)。

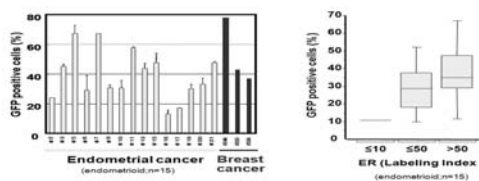


図3 初代培養子宮体癌細胞におけるGFP陽性率はERと相関する傾向にある

また、このERE活性はERの発現量と相関する傾向が見られ(図3)、初代細胞培養において活性型ERがERE活性の保持に関与していることを示唆した。さらに、ウイルス感染前に抗E₂剤のフルベストラントを初代培養細胞に添加すると、GFP陽性率が低下することから、子宮体癌細胞のERE活性は、E₂依存的なERの活性化に起因することが判明した。

小括

子宮体癌間質細胞はアロマターゼを介してE₂を産生しており、産生されたE₂は子宮体癌細胞を刺激して、癌細胞のERE活性を上昇させることが判明した。抗E₂剤であるTAMが子宮体癌発生に寄与する事実もあり、子宮体癌での治療に内分泌療法を用いることはほとんど無い。しかし、AIやフルベストラントなどの薬剤による子宮体癌発生の報告は現在まで見られない。本研究は、今後これらの内分泌療法が子宮体癌治療薬の選択肢の一つになる可能性を導いた。

(2) 乳癌手術検体におけるERE活性の可視化とその臨床病理学的因子との関係

①3次元マイクロアレイによる乳癌手術検体のERE活性の可視化

3D マイクロアレイは三次元構造基板と工程の自動化のメリットをいかし、hybridization 反応後に、アレイ上で酵素による蛍光シグナル増幅を実施することで、従来の 1/100~1/1,000 程度のサンプル量でも(標識核酸: 10~50 ng)、アレイ解析を実施することが可能なシステムである。

そこで、3次元マイクロアレイシステムに、ERGs サブセットを載せた PamChip を用い、乳癌手術検体 27 例の ERG 群の発現をみることで ERE 活性を可視化することを試みた。結果のクラスタ一解析を行ったところ、27 例は明瞭な 2 群へと群別された(図 4)。

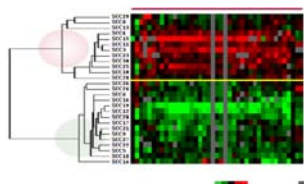


図4 各原発性乳がん組織におけるエストロゲン応答性遺伝子の発現

分けられた 2 群間において臨床病理学的因子との関係をみたところ、ER タンパク質の発現が高いものの方が有意に ERGs の発現が高く、Her2 タンパク質の発現が高いほど ERGs の発現が有意に高かった。さらに、ステージの高い検体は有意に ERGs の発現が低く、再発や転移を起こした患者は 27 例中 3 例存在したが、この 3 例とも ERGs の発現は低かった。一般に ER タンパク質陽性腫瘍は陰性腫瘍と比較して、予後が良好であることが知られている。この理由の一つに抗 E2 剤(フルベストラント、TAM)や AI および Gn-RH アナログといったホルモン療法の奏功性が高いことが挙げられる。すなわち、ER は乳癌の予後因子にとどまらず、治療選択の重要な因子である。しかし、ER タンパク質の発現は高値を示していても ERGs の発現が低いものが存在することが判明し、ER が存在していても機能していない症例があることが示唆された。

②初代培養子宮体癌細胞の ERE 活性の検出

これまで臨床検体の原発性乳癌細胞の ERE 活性を測った報告はない。また、3次元マイクロアレイを用いた ERGs 発現解析は、原発性乳癌組織において ER が強発現していても応答遺伝子の発現が低い症例があること示した。従って、各乳癌患者の ER 活性の定量はテーラーメイド治療の推進に寄与する可能性を持つ。そこで、我々は個々の原発性乳癌細胞の ER 転写活性の定量化が、乳癌の診断と治療にとってどのような意味を持つのか調べるために、ERE 活性と臨床病理学的因子との関連を解析した。

初代培養子宮体癌細胞の ERE 活性を測定したのと同様の方法を用いて、62 症例の初代培養乳癌細胞の ERE 活性を計測した。GFP 陽性率は閉経後と比較して閉経前および ERE の下流遺伝子である PgR 陽性検体において有意に高かった。さらに ER 陽性 47 症例のみの解析では、ER 転写活性は PgR と相関、年齢と逆相

関した。また、乳がん予後因子の 1 つである Her2 が ER 転写活性に対して 2 相性の機能を有する可能性を示した。GFP 陽性細胞率を中央値(27.5%)で 2 分した時、Her2 は高 GFP 陽性細胞率群において正相関を示し、低 GFP 陽性細胞率群において逆相関を示した。興味深いことに、高 GFP 陽性細胞率群では年齢との相関がみられず、この群は閉経期前後の 40~60 歳が集中することが判明した。このことは閉経期における劇的な E2 シグナルの枯渇をリン酸化カスケードが一時的に補っている可能性を示唆している。このような群にはホルモン療法に加えてハーセプチン(Her2 阻害剤)のような分子標的治療を組み合わせることでより良い奏功性が期待できるかもしれない。さらに原発性乳癌手術検体における抗 E2 剤添加実験では、症例によって奏功性に差があった。このことはテーラーメイド治療の重要性を示し、本系がその情報源の 1 手段となる可能性を示した。

小括

原発性乳がん組織の 3次元マイクロアレイ解析によって、乳癌治療選択の判断基準の 1 つとなっている ER タンパク質発現の有無がその機能的活性化状態を示しているわけではないことが示唆された。Ad-ERE-tk-GFP を用いて患者個々の原発性乳癌細胞の ERE 活性化状態の把握は、患者の治療選択に、より有益な情報を与える可能性を持つ。

総括

本研究において、子宮体癌細胞は乳癌細胞と同様、E2 依存性の腫瘍であることが示唆された。E2 が間質細胞からアロマトラーゼを介して産生されていることが判明し、これも乳癌と同様であった。しかし、TAM が子宮内膜細胞の癌化に関係するなど、その下流シグナルは異なることが分かっている。今後、組織特異的な E2 シグナルの下流機能を探ることで、本系によって得られる原発性腫瘍の ER 活性化状態の可視化がより重要な意味を持つかもしれない。

本研究結果は子宮体癌における内分泌療法奏功の可能性を示し、また、乳癌における治療法選択の有意義な情報源となる可能性を示した。本研究により示された結果は、全体を通してテーラーメイド療法の重要性を示すものであり、本系は、その一役を担えるツールとなる可能性があり、今後の発展にさらなる期待を与えるものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- ① Matsumoto M Sakamoto H, Yamaguchi Y, Seino Y, Takei H, Kurosumi M, Sasano H,

- Yaegashi N, Hayashi S. 3-Dimensional Microarray Analysis of Estrogen Signal-related Genes in Breast Cancer Tissues. *Anti-cancer Research* 29 2009 3971-3976. 査読有
- ② akahashi-Shiga N, Utsunomiya H, Miki Y, Nagase S, Kobayashi R, Matsumoto M, Niikura H, Ito K, Yaegashi N Local biosynthesis of estrogen in human endometrial carcinoma through tumor-stromal cell interactions. *Clinical Cancer Research* 15 2009 6028-6034. 査読有
- ③ Toyoshima M, Tanaka Y, Matsumoto M, Yamazaki M, Nagase S, Sugamura K, Yaegashi N. Generation of a syngeneic mouse model to study the intraperitoneal dissemination of ovarian cancer with in vivo luciferase imaging. *Luminescence* Published online 2009 -査読有
- ④ Tanabe K, Matsumoto M, Ikematsu S, Nagase S, Hatakeyama A, Takano T, Niikura H, Ito K, Kadomatsu K, Hayashi S, Yaegashi N. Midkine and its clinical significance in endometrial cancer. *Cancer Science* 99 2008 1125-1130. 査読有
- ⑤ Tanabe K, Utsunomiya H, Tamura M, Niikura H, Takano T, Yoshinaga K, Nagase S, Suzuki T, Ito K, Matsumoto M, Hayashi S, Yaegashi N. The expression of retinoic acid receptors in human endometrial carcinoma. *Cancer Science* 99 2008 267-271. 査読有
- ⑥ Matsumoto M, Yamaguchi Y, Seino Y, Hatakeyama A, Takei H, Niikura H, Ito K, Suzuki T, Sasano H, Yaegashi N, Hayashi S. Estrogen signaling ability in human endometrial cancer through the cancer-stromal interaction. *Endocrine-Related Cancer* 15 2008 451-463. 査読有

〔学会発表〕（計 10 件）

- ① 松本光代, Analysis of transcriptional activity of estrogen receptor by ERE-GFP assay in primary breast cancer and its clinical significance, 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer-Association, 平成 20 年 10 月 28 日 愛知・名古屋国際会議場
- ② 松本光代, Tumor-stromal Interaction through Estrogen-Signaling Pathway Analyzed by GFP Assay in Human Endometrial Cancer, 癌研究に係る特定領域研究 若手研究者ワークショップ、平成

20 年 9 月 4 日 長野・アートルランドホテル 蓼科

- ③ 松本光代, ERE-GFP アッセイを用いた原発性乳癌のエストロゲン受容体転写活性解析と臨床病理学的因子との関連、第 9 回ホルモンと癌研究会、平成 20 年 6 月 20 日 岐阜・長良川国際会議場
- ④ 松本光代, ERE-GFP アッセイによる原発性乳癌のエストロゲン受容体転写活性の解析と臨床病理学的因子との関連、第 4 回特定非営利活動法人東北内分泌研究会総会、平成 20 年 4 月 26 日 仙台・長陵会館
- ⑤ 松本光代, 子宮体癌間質細胞におけるエストロゲンを介した相互作用の解析、第 60 回日本産婦人科学会、平成 20 年 4 月 15 日 神奈川・パシフィコ横浜
- ⑥ 松本光代, ヒト子宮体癌におけるエストロゲン刺激を介した癌-間質の相互作用の解析、第 15 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、平成 19 年 11 月 23 日 仙台・長陵会館
- ⑦ 田辺康次郎, 松本光代, Expression of midkine in human endometrium and its disorder, 第 66 回日本癌学会学術総会、平成 19 年 10 月 5 日 横浜・パシフィコ横浜
- ⑧ 林 慎一, 松本光代, Development of diagnosis and therapy for hormone-dependent cancers targeting nuclear receptor, 第 66 回日本癌学会学術総会、平成 19 年 10 月 5 日 横浜・パシフィコ横浜
- ⑨ 松本光代, Tumor-stromal interaction through estrogen-signaling pathway analyzed by GFP assay in human endometrial cancer, 第 66 回日本癌学会学術総会、平成 19 年 10 月 5 日 横浜・パシフィコ横浜
- ⑩ 松本光代, 子宮体癌におけるエストロゲンシグナルを介した癌微小環境の解析、第 8 回ホルモンと癌研究会、平成 19 年 7 月 27 日 東京・品川プリンスホテル

〔図書〕 なし

〔産業財産権〕 なし

〔その他〕 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 光代 (MATSUMOTO MITSUYO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：80400448